

Dépression et grossesse: les éléments de sélection d'un antidépresseur

La dépression est une affection fréquente durant la grossesse, sa prévalence étant estimée à 10-25 %, dont près de 10 % d'états dépressifs sévères (1). Aux Etats Unis, seules 24 % des femmes enceintes présentant un état dépressif bénéficient d'un traitement antidépresseur médicamenteux (2); une telle réserve est-elle justifiée ?

Bien que la question d'un éventuel effet délétère des traitements antidépresseurs pour l'embryon, le fœtus et le nouveau-né soit fondamentale, il est important de se remémorer le risque que fait courir la dépression elle-même à la mère et à l'enfant. Malgré un risque suicidaire globalement plus faible pendant la grossesse et chez la femme ayant un jeune enfant (OR 0,32 CI 0,24-0,42), une étude rétrospective place le suicide comme première cause de mortalité maternelle périnatale (3,4). Le taux de suicides chez les patientes hospitalisées en milieu psychiatrique au Danemark est le plus élevé durant la première année post-partum (5).

Par ailleurs, la dépression maternelle est associée à un risque plus élevé de prééclampsie (OR 3,1 CI 1,4-6,9), dont le mécanisme suggéré serait une vasoconstriction liée au stress (6,7). On note également un nombre plus élevé d'enfants prématurés (OR 1,6 CI 1,4-1,9) et de bas poids gestationnel (OR 2 CI 1,7-2,3) chez les patientes souffrant d'une pathologie psychiatrique (8). Une étude récente a aussi montré une relation statistiquement significative entre le niveau de stress maternel, les taux de cortisol et un retard du développement mental des enfants à 8 mois (9). Enfin, chez l'enfant de moins de 4 ans, une dépression maternelle anténatale serait associée à des troubles du comportement (OR 3,22 CI 2,42-4,27), même en l'absence de dépression du post-partum (OR 1,5 CI 1,02-2,41) avec, en particulier chez les

garçons, deux fois plus de troubles de l'attention et d'hyperactivité (OR 1,99 CI 1,26-3,15) (10-12).

Ces observations justifient indéniablement un dépistage et une prise en charge appropriée de toute femme enceinte présentant un état dépressif.

Le choix du traitement devra être guidé par la gravité de l'état dépressif et des antécédents psychiatriques. On proposera une option médicamenteuse pour un état dépressif majeur face à l'impossibilité d'instaurer un traitement psychothérapeutique ou en l'absence de réponse à celui-ci. La sélection de l'antidépresseur s'appuiera sur l'expérience, la période d'exposition et de risque de la grossesse, ainsi que le choix éclairé de la patiente et, si possible, du futur père. On privilégiera en outre une monothérapie et les doses minimales efficaces.

Gestation et prescription médicamenteuse: généralités

Toute prescription médicamenteuse au cours de la grossesse représente un risque théorique de toxicité variant selon l'âge gestationnel. Au stade le plus précoce de l'embryogenèse (jours 1 à 15), une toxicité entraînera le plus souvent un avortement spontané ou des lésions partielles susceptibles d'être compensées par la régénération du blastocyste; le risque malformatif est donc minime.

Le risque de malformation majeure est le plus élevé lors de l'embryogenèse ou de l'organogenèse (de la 3^e à la fin de la 8^e semaine après la conception). A ce stade, le risque sera comparé à celui des malformations spontanées (2-4 %): on parle alors de tératogénicité.

Au stade foetal, de nombreux organes sont encore en développement, dont le cerveau. Une neurotoxicité

est donc possible durant toute la grossesse et pendant l'allaitement. Elle peut se traduire par des troubles du comportement et du développement psychomoteur de l'enfant.

Au troisième trimestre et à l'accouchement, il faudra tenir compte de la toxicité néonatale, qui peut se manifester par un syndrome de sevrage, une intoxication par accumulation de la substance chez le nouveau-né et des troubles d'adaptation à la vie extra-utérine.

Antidépresseurs et grossesse

ISRS

On dispose à la fois d'études rétrospectives et prospectives chez la femme enceinte pour le *citalopram*, la *fluoxétine*, la *venlafaxine*, la *paroxétine*, la *fluvoxamine* et la *sertraline*. Selon ces données, les ISRS ne sont pas liés à une augmentation du nombre d'avortements spontanés, ni à un taux plus élevé de malformations majeures (12-25). Des études chez des enfants jusqu'à l'âge de 7 ans n'ont pas montré d'effet sur le développement neuropsychomoteur. Par contre, une prématurité et un bas poids gestationnel sont possibles, en particulier chez les patientes non fumeuses (19). On a décrit un syndrome de sevrage du nouveau-né, caractérisé par une détresse respiratoire, une agitation, des pleurs incessants, un tremblement fin et des troubles de l'alimentation nécessitant parfois une nutrition par sonde naso-gastrique, raison pour laquelle la prescription des ISRS devrait si possible être limitée aux premier et deuxième trimestres (27,28).

Premier trimestre

Une étude prospective incluant 375 patientes sous *citalopram* pendant le premier trimestre n'a pas

montré d'augmentation du taux d'avortements spontanés ni de la tératogénicité (19). Une autre, menée auprès de 10 enfants exposés pendant le premier trimestre, n'a trouvé aucun trouble du développement psychomoteur à 1 an. En raison de ces données, de sa demi-vie de 33 h (19-45 h) et de la faible activité de ses deux métabolites (10 %), le citalopram est actuellement le traitement de choix chez la femme enceinte présentant un état dépressif majeur.

Pour des raisons historiques, la fluoxétine est la molécule la plus prescrite et celle pour laquelle on dispose de plus de données, avec plus de 800 grossesses exposées au cours du premier trimestre. Les études prospectives et rétrospectives n'ont à ce jour montré ni augmentation du nombre d'avortements spontanés ni tératogénicité (18-21). Dans une étude randomisée, le développement psychomoteur de 55 enfants exposés *in utero* à la fluoxétine a été étudié jusqu'à l'âge de 7 ans. On n'a constaté aucune différence entre enfants exposés ou non, qu'il s'agisse de coefficient intellectuel, de troubles du langage, de la compréhension verbale, de l'humeur, du comportement, du sommeil ou d'indices du niveau d'activité (26). La demi-vie prolongée de la fluoxétine (4-6 j) et celle de son métabolite actif la norfluoxétine (4-16 j) restreignent toutefois son indication en raison de la durée des éventuels effets secondaires chez la mère et d'une exposition prolongée du nouveau-né.

Selon les données de ces études, il est donc possible de prescrire du citalopram et de la fluoxétine pendant le premier trimestre.

Les études concernant la venlafaxine, la paroxétine, la fluvoxamine et la sertraline n'ont pas montré d'effet tératogène mais les données sont encore insuffisantes pour conclure. Ces substances ne sont donc pas des traitements de choix au cours du premier trimestre. Toutefois, face à une patiente déjà sous traitement et à haut risque de récurrence, le risque tératogène éventuel doit être comparé à celui lié au changement de traitement. Dans ce contexte, le maintien du traitement original est envisageable (15-18, 23).

Troisième trimestre et accouchement

Les ISRS peuvent être associés à un syndrome de sevrage du nouveau-né nécessitant une admission aux soins intensifs dans 20 à 23 % des cas en raison d'un syndrome de détresse respiratoire, d'hypoglycémies, d'ictères et de troubles de la nutrition (21,27,28). Une étude incluant 34 nouveau-nés exposés au cours du troisième trimestre a montré des modifications du sommeil, des tremblements, une somnolence et une augmentation des mouvements dans les premières 48 heures. Ces symptômes suggèrent qu'une forme de sevrage plus modérée est très fréquente (27-29). Le traitement antidépresseur devrait donc dans la mesure du possible être stoppé progressivement avant la fin de la grossesse.

Si l'état maternel ne le permet pas, il convient d'utiliser des doses d'antidépresseur les plus faibles possibles en fin de grossesse et de poursuivre le traitement durant l'allaitement, sous suivi pédiatrique, afin d'effectuer un sevrage progressif chez le nouveau-né. Dans tous les cas, l'accouchement devrait avoir lieu en présence d'un pédiatre et dans un hôpital disposant d'un service de néonatalogie (30). La paroxétine, dont la demi-vie est plus courte (24 h), semble causer davantage de syndromes de sevrage chez le nouveau-né comme chez l'adulte et devrait donc être évitée au cours de cette période (31).

Tricycliques

Les tricycliques présentent davantage de risques pour la mère, notamment lors de tentative de suicide. De plus, les données concernant leur utilisation pendant la grossesse restent lacunaires malgré une expérience de plus de 40 ans.

Premier trimestre

La clomipramine a récemment été associée à un risque de malformations cardiovasculaires. Elle était le tricyclique le plus prescrit (> 80 %) dans une étude rétrospective suédoise qui a inclus 577 730 enfants nés entre 1995 et 2001, qui a montré

une fréquence de malformations cardiovasculaires (en l'absence d'anomalie chromosomique) de 0,8 % pour la population non exposée et de 1,5 % pour les enfants sous tricycliques, soit un OR de 1,8 (IC 95 % 1,07-2,9) pour les tricycliques et 2,3 (IC 95 % 1,22-3,40) pour la clomipramine (32). Ce risque est supérieur à celui d'autres médications telles que les antiépileptiques (OR 1,6 IC 95 % 1,02-2,52). Dans ce contexte, la prescription de clomipramine pendant le premier trimestre est déconseillée mais celle des autres tricycliques reste possible.

Deuxième trimestre

Le développement psychomoteur de 80 enfants exposés *in utero* aux tricycliques a été étudié jusqu'à l'âge de 7 ans. Le QI, l'humeur, les troubles du comportement, le sommeil, les taux d'activité, le langage et la compréhension verbale étaient similaires à ceux du groupe contrôle (19,26). La prescription d'un tricyclique pendant le deuxième trimestre est donc possible.

Troisième trimestre et accouchement

Les tricycliques ont été associés à un syndrome de sevrage du nouveau-né, de fréquence inconnue, caractérisé par une tachypnée, une tachycardie, une irritabilité, des sudations profuses, des troubles de la nutrition, un ralentissement du transit et des rétentions urinaires. Il faudrait donc, dans la mesure du possible, procéder au sevrage de ces substances avant le terme (14). A défaut, l'utilisation des doses les plus faibles possibles et un accouchement en milieu spécialisé sont préconisés.

Nouveaux antidépresseurs et IMAO

A ce jour, ni la mirtazapine ni la réboxétine n'ont été étudiées chez la femme enceinte. Leur prescription est donc déconseillée.

Les IMAO sont contre-indiqués pendant toute la grossesse en raison du risque de crise hypertensive chez la mère. Leur tératogénicité est inconnue.

Antidépresseurs et allaitement

Le bénéfice pour l'enfant de l'allaitement maternel est bien établi mais on ne dispose que de peu de données concernant l'effet des antidépresseurs sur l'enfant. Les données relatives à la grossesse et l'allaitement chez l'animal n'ont pas décelé de trouble du développement psychomoteur sous ISRS.

ISRS

Lors d'une prescription d'antidépresseurs chez la mère, les taux sanguins mesurés chez l'enfant sont en général beaucoup plus faibles que pendant la gestation et généralement inférieurs à 7 % de la dose maternelle quotidienne (en mg/kg), ce qui correspond aux recommandations générales de l'Académie Américaine de Pédiatrie pour l'allaitement. Les doses les plus faibles possibles sont bien entendu recommandées (33-37).

Outre les syndromes de sevrages à l'arrêt brusque des antidépresseurs, on connaît des coliques, une irritabilité, une hyperactivité et des pleurs incessants lors de la prise ou de la poursuite de *fluoxétine* et *citalopram*. Un cas de crise épileptique a été rapporté sous fluoxétine mais son imputabilité est incertaine car la mère prenait d'autres médicaments, dont de la carbamazépine.

La *fluoxétine*, le *citalopram* et la *paroxétine* sont les trois substances les plus étudiées. La *fluoxétine* a un métabolite actif dont la demi-vie est prolongée (16 j), un risque théorique d'accumulation est donc possible chez l'enfant, bien que non démontré lors de contrôle des taux sériques. Quatre études (38-41) impliquant une centaine d'enfants allaités ont montré un rapport entre la concentration de fluoxétine dans le lait maternel et la concentration plasmatique intermédiaire à 75 %, avec un pic d'excrétion à 8 h proportionnel à la dose maternelle; les concentrations plasmatiques chez l'enfant sont généralement à la limite du dé-

tectable pour des doses de 20 mg/j ou moins (38-41). Les effets secondaires (coliques, irritabilité, difficulté à se nourrir) sont généralement associés à des doses élevées (40-60 mg/j) ou à une exposition in utero. Un ralentissement de la prise de poids de l'enfant est possible et il est par conséquent recommandé d'utiliser des doses inférieures à 40 mg/j et de ne pas allaiter dans les 8 h suivant la prise du traitement.

Le *citalopram* est métabolisé en desméthylcitalopram, 10 fois moins puissant. Sa demi-vie moyenne est de 33 heures. Il présente un rapport lait/plasma défavorable de 1,3 à 3,3 mais les doses d'exposition chez l'enfant sont estimées à 5% de la dose maternelle quotidienne (mg/kg) avec un pic d'excrétion dans le lait 4 à 9 h après la prise (24,42-44). Dans deux études principales concernant 40 patientes, deux enfants ont souffert de coliques et un d'irritabilité et d'agitation, qui ont disparu à l'arrêt du traitement. Le développement neuro-psychologique des enfants était normal à 8 mois.

La *paroxétine* est également excrétée dans le lait maternel mais n'a pas de métabolite actif. Dans une étude prospective chez 16 patientes recevant de 10 à 50 mg per os, le rapport entre la concentration sérique maternelle et celle du lait variait de 0,05 à 1,3. Les concentrations sériques des enfants étaient toutes inférieures à 2 ng/ml, soit sous les valeurs détectables, et aucun effet secondaire n'a été rapporté (35,45,46). En tout, 60 enfants ont été exposés sans effet secondaire à court terme. Les propriétés pharmacologiques de la paroxétine (pas de métabolite actif, courte demi-vie, rapport lait/plasma favorable) pourraient en faire un traitement de choix dans la dépression post-partum.

La demi-vie de la *sertraline* est de 22 à 36 h et son métabolite est faiblement actif (N-desméthylsertraline). Elle présente un rapport lait/plasma défavorable de 1,4-2,3 avec un pic d'excrétion 7 à 8 h après la prise. Les enfants sont en général exposés à des doses inférieures à 2,6

PHARMA-FLASH

Volume 32, N° 1, 2005

% de la dose maternelle quotidienne (mg/kg) et, à notre connaissance, seul un enfant a présenté un effet secondaire bénin. L'éviction de l'allaitement dans les 7-8 h suivant la prise est recommandée.

Ces données indiquent que l'allaitement maternel peut être poursuivi sous citalopram, sertraline, paroxétine et fluoxétine, bien qu'on ne puisse formellement exclure un effet sur le développement neuro-psychomoteur de l'enfant. La fluoxétine n'est pas la molécule de premier choix en raison de sa longue demi-vie et des risques théoriques d'accumulation chez l'enfant, malgré le fait que le plus grand nombre des données disponibles la concerne.

Tricycliques

Les données concernant les tricycliques au cours de l'allaitement sont lacunaires. Les séries incluent un faible nombre de cas (moins de 15). Une étude prospective comparant 10 enfants allaités sous tricycliques à un groupe contrôle non allaité n'a pas montré de retard du développement mental et psychomoteur jusqu'à l'âge de 30 mois. Les doses d'exposition y étaient inférieures à 1% de la dose maternelle quotidienne et celles mesurées dans le lait augmentaient proportionnellement à la dose maternelle (relation linéaire).

Le risque semble plus important avec la *doxépine*: car la littérature rapporte le cas de 2 enfants sur 4 exposés ayant présenté une dépression respiratoire et une hypotonie, qui a disparu dans les 24 h suivant l'arrêt de l'allaitement, accompagnés de mauvaise succion, perte pondérale et un ictère chez un enfant. Il est donc raisonnable d'éviter l'allaitement sous doxépine.

Les données concernant les autres tricycliques sont trop lacunaires pour qu'un effet secondaire puisse être exclu et c'est pourquoi la plus grande prudence est de rigueur malgré des taux sériques très faibles chez les enfants (27,35,46,47).

Que retenir?



La dépression est une affection fréquente pendant la grossesse, dont les conséquences sur le fœtus, l'enfant et la mère peuvent s'avérer graves. On ne saurait sous-estimer le risque suicidaire chez une patiente souffrant d'un état dépressif sévère. Il convient donc de proposer un traitement médicamenteux lors d'un état dépressif majeur ou face à une patiente ne répondant pas au traitement psychothérapeutique lors d'un état dépressif moyen, idéalement avec l'accord éclairé de la patiente et si possible du futur père.

On n'a pas rapporté d'augmentation du nombre d'avortements spontanés ni d'effet tératogène secondaires à l'administration d'ISRS. Le *citalopram* ou la *fluoxétine* sont à préférer pour l'instauration d'un traitement de novo au cours du premier trimestre, en raison d'une plus grande expérience. Chez une patiente déjà sous traitement, il est possible de poursuivre un traitement de *venlafaxine*, *paroxétine*, *fluvoxamine* et *sertraline*.

La *clomipramine* a récemment été associée à un risque plus élevé de malformations cardiaques, son utilisation est donc déconseillée durant le premier trimestre. Aucun effet tératogène n'a été démontré à ce jour avec les autres tricycliques.

La *mirtazapine* et la *réboxétine* sont déconseillées faute de données suffisantes chez l'homme, les *IMAO* sont contre-indiqués pendant toute la grossesse en raison du risque de crise hypertensive chez la mère.

Il faut dans la mesure du possible sevrer progressivement les traitements d'ISRS ou de tricycliques avant la fin de la grossesse afin d'éviter un syndrome de sevrage du nouveau-né. Si le traitement doit être poursuivi, les doses les plus faibles possibles, l'accouchement en milieu spécialisé en présence d'un pédiatre et l'allaitement maternel sont recommandés. En cas d'introduction de novo au troisième trimestre, la *paroxétine* devrait être évitée en raison d'un syndrome de sevrage plus fréquent, chez l'enfant comme chez l'adulte.

Les données concernant l'allaitement sont encore éparpillées. Les taux

d'antidépresseurs présents dans le lait maternel sont généralement inférieurs à 7 % de la dose maternelle quotidienne. On ne dispose à ce jour que de peu de données relatives à leur éventuel retentissement sur le développement neuropsychomoteur des enfants.

Pour les ISRS, on connaît avec la *fluoxétine* et le *citalopram* des effets secondaires liés à la dose (colique, agitation, irritabilité), alors que ce n'est pas le cas de la *paroxétine* dont le rapport de concentration lait/plasma semble le plus favorable. L'allaitement est possible sous *paroxétine*, *citalopram*, *sertraline* et *fluoxétine*, sous réserve du consentement éclairé de la patiente et d'un suivi pédiatrique.

On ne dispose pour les tricycliques d'aucune étude incluant plus de 20 enfants; la *doxépine* est contre-indiquée en raison d'effets secondaires chez l'enfant. Quoique aucun effet secondaire n'ait été décrit à ce jour avec les autres tricycliques, la plus grande prudence est de rigueur. La poursuite de l'allaitement maternel doit être discutée avec les parents, le rapport risque-bénéfice clairement expliqué et un suivi pédiatrique est recommandé.

Références

- | | | | |
|--|--|--|--|
| Bennett. <i>Obstet Gynecol</i> 2004; 103: 698. | Caldji. <i>Biol Psych</i> 2000; 48: 1164. | Nordeng. <i>Acta Paediatr</i> 2001; 90: 288. | Miller. <i>JAMA</i> 2002; 287: 762. |
| Einarson. <i>Can Fam Physician</i> 2004; 50: 227. | Anonymous. <i>Pediatrics</i> 2000; 105: 880. | Nulman. <i>NEJM</i> 1997; 336: 258. | Hendrick. <i>Biol Psych</i> 2001; 50: 775. |
| Oates. <i>B Med Bull</i> 2003; 67: 219. | Wisner. <i>JAMA</i> 1999; 282: 1264. | Casper. <i>J Pediatrics</i> 2003; 142: 402. | Suri. <i>Biol Psych</i> 2002; 52: 446. |
| Pin. <i>Arch Gen Psych</i> 2003; 60: 797. | Kulin. <i>JAMA</i> 1998; 279: 609. | Källén. <i>Arch Ped Adol Med</i> 2004; 158: 312. | Heikkinen. <i>Clin Pharmacol Ther</i> 2003; 73: 330. |
| Appleby. <i>Br J Psych</i> 1998; 173: 209. | Kohen. <i>Adv in Psych Treat</i> 2004; 10: 59. | Sandford. <i>Pediatrics</i> 2004; 113: 368. | Chambers. <i>Pediatrics</i> 1999; 104: 1. |
| Teixeira. <i>BMJ</i> 1999; 318: 153. | Einarson. <i>Am J Psych</i> 2001; 158: 1728. | Suri. <i>Arch Womens Ment Health</i> 2004; 7: 193. | Spigset. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 1997; 44: 295. |
| Tapio. <i>Obst Gynecol</i> 2000; 95: 487. | Ericson. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 1999; 55: 503. | Moldovan. <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> 2002; 152: 1129. | Lee. <i>Am J Obst Gynecol</i> 2004; 190: 218. |
| Kelly. <i>Obst Gynecol</i> 2002; 100: 297. | Nulman. <i>Am J Psych</i> 2002; 159: 1889. | Källén. <i>Reproductive toxicol</i> 2003; 17: 255. | Rampono. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 2000; 50: 263. |
| Huizink. <i>J Child Psychol Psych</i> 2003; 44: 810. | Goldstein. <i>Obst Gynecol</i> 1997; 49: 713. | Committee on Drugs. <i>Pediatrics</i> 2001; 108: 776. | Stowe. <i>Am J Psych</i> 2000; 157: 185. |
| O'Connor. <i>B J Psych</i> 2002; 180: 502. | Cohen. <i>Biol Psych</i> 2000; 48: 996. | Gjerdingen. <i>JABFP</i> 2003; 16: 372. | Weissman. <i>Am J Psych</i> 2004; 161: 1066. |
| Markussen. <i>Am J Psych</i> 2003; 160: 1028. | Costa. <i>Pharmacol Rev</i> 2004; 56: 103. | Misri. <i>Drug Safety</i> 2002; 25: 903. | Yoshida. <i>J Affect Disord</i> 1997; 43: 225. |
| | Simon. <i>Am J Psych</i> 2002; 159: 2055. | Ito. <i>NEJM</i> 2000; 118: 118. | |
| | Heikkinen. <i>Clin Pharmacol Ther</i> 2002; 72: 184. | | |

Le comité de rédaction remercie la D^{esse} M.-C. Kramer de sa collaboration à ce numéro

Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules.

Rédacteur responsable : Dr. J. DESMEULES – E-mail : Jules.Desmeules@hcuge.ch

Comité de rédaction : Prof. J. BIOLLAZ, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr. T. BUCLIN, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'Evaluation et de Coordination des Soins, CHUV, Lausanne. Prof. P. DAYER, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof. J. DIEZI, Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Lausanne. Prof. J.P. GUIGNARD, Service de Pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr. C. LUTHY, Clinique de Médecine interne de Réhabilitation, Genève. Dr. M. NENDAZ, Clinique de Médecine I, HUG, Genève. Dr. P. SCHULZ, Unité de Psychopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Unité de Gérontopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève.

Secrétariat de rédaction : Mme F. Morel, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Hôpital Cantonal, CH-1211 Genève 14. Tél. 022 382 99 32 — Fax 022 382 99 40 — E-mail : florence.morel@hcuge.ch.

Administration et abonnements : Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4. Tél. 022 702 93 22 — Fax 022 702 93 55 — E-mail : abonnements@medhyg.ch.

CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel : Suisse FS 50. —, étranger FS 84. — (étudiants et assistants : FS 45. —).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2005 -Genève